

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Victor Ribeiro da Cunha

**ESTUDO DOS PARÂMETROS DE PASTAS CERÂMICAS PARA
A FABRICAÇÃO DE *SCAFFOLDS* DE FOSFATO DE CÁLCIO
POR *ROBOCASTING***

São José dos Campos

2019

Victor Ribeiro da Cunha

**ESTUDO DOS PARÂMETROS DE PASTAS CERÂMICAS PARA
A FABRICAÇÃO DE *SCAFFOLDS* DE FOSFATO DE CÁLCIO
POR *ROBOCASTING***

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal
de São Paulo como requisito parcial
para obtenção do grau de Bacharel
em Engenharia de Materiais.

Orientador: Profa. Dra. Mariana
Motisuke

São José dos Campos

2019

Victor Ribeiro da Cunha

**ESTUDO DOS PARÂMETROS DE PASTAS CERÂMICAS PARA A
FABRICAÇÃO DE *SCAFFOLDS* DE FOSFATO DE CÁLCIO POR
*ROBOCASTING***

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal de São
Paulo como requisito parcial para obtenção
do grau de Bacharel em Engenharia de
Materiais.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Mariana Motisuke

Universidade Federal de São Paulo

Orientadora

Profa. Dra. Marina Oliveira de Souza Dias

Universidade Federal de São Paulo

Na qualidade de titular dos direitos autorais, em consonância com a Lei de direitos autorais nº 9610/98, autorizo a publicação livre e gratuita desse trabalho no Repositório Institucional da UNIFESP ou em outro meio eletrônico da instituição, sem qualquer ressarcimento dos direitos autorais para leitura, impressão e/ou download em meio eletrônico para fins de divulgação intelectual, desde que citada a fonte.

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca da UNIFESP São José dos Campos
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

Cunha, Victor Ribeiro da
ESTUDO DOS PARÂMETROS DE PASTAS CERÂMICAS PARA A
FABRICAÇÃO DE *SCAFFOLDS* DE FOSFATO DE CÁLCIO POR *ROBOCASTING* /
Victor Ribeiro da Cunha.
40f.

Trabalho de conclusão de curso graduação em Bacharelado em
Engenharia de Materiais – Universidade Federal de São Paulo, Instituto de
Ciência e Tecnologia, 2019.

Orientadora: Mariana Motisuke

*STUDY OF CERAMIC PASTE PARAMETERS FOR THE MANUFACTURE OF
CALCIUM PHOSPHATE SCAFFOLDS BY ROBOCASTING*

1. Engenharia Tecidual. 2. Cimento de Fosfato de Cálcio. 3. *Scaffolds* 4.
Robocasting. I. Motisuke, Mariana. II. Trabalho de conclusão de curso
graduação em Bacharelado em Engenharia de Materiais – Universidade
Federal de São Paulo, Instituto de Ciência e Tecnologia. III. ESTUDO DOS
PARÂMETROS DE PASTAS CERÂMICAS PARA A FABRICAÇÃO DE *SCAFFOLDS*
DE FOSFATO DE CÁLCIO POR *ROBOCASTING*.

Agradecimentos

“O primeiro capítulo só faz sentido se você chegar ao final da história”, aqui deixo meus agradecimentos de coração as pessoas que marcaram e fizeram parte dessa longa trajetória.

Agradeço primeiro à Deus. Para mim, o ser humano de alguma forma precisa acreditar em algo além desse plano para então se ter um equilíbrio entre o que é físico e o que é além disso. Agradeço então a Deus, pois, foi nEle que ao longo de toda a minha trajetória que eu pude estar acreditando, aprendendo a amar e respeitando o próximo, ganhando esperança e vencendo cada obstáculo. Meus sinceros agradecimentos.

Agradeço à minha família. Ao meu pai Luis, minha mãe Cristina, meu irmão Rondinele, minha cunhada Diolene e também a Laysa. Peço desculpas por todos os momentos que tive que abdicar em estar junto a vocês para estar estudando e buscando por esse sonho. Agradeço por sempre acreditarem em mim quando eu mesmo já estava desistindo. Agradeço pelo amor em todo tempo que me fez ganhar força para continuar lutando. Agradeço por sermos essa família. Aos meus pais, em especial, agradeço pelo privilégio em me dar acesso a esse diploma, no qual, sem vocês eu jamais teria estrutura suficiente para alcançá-lo sozinho. Eu amo vocês que não há forma de quantificar.

Agradeço as minhas primas, Mariana Lopes e Maysa Lopes. Obrigado por sempre quererem fazer parte disso tudo comigo. Por se importarem e preocuparem, por me consolar e mostrar que havia sempre alguma solução e oportunidade para dar a volta por cima. Agradeço por compartilhar com vocês todas as minhas alegrias, sofrimentos ou até alguma história que aconteceu durante todos esses anos de faculdade. Obrigado pela torcida e boas energias enviadas em todo começo de prova, apresentação de trabalho e finais de semestre. Agradeço pelo amor e carinho genuíno de irmão que temos. Eu amo vocês.

Aos meus avós, meu agradecimento de coração por vocês serem a base que geraram toda essa vida. Vô, esse diploma eu te dedico ao senhor, seja aonde estiver, sei que está orgulhoso em me ver crescer e me tornar esse profissional. Levo comigo

aquela frase que o senhor me disse pela última vez, foi dessa que tirei força por várias vezes. Eu amo vocês.

As minhas amigas Larissa Souza, Gabriela Miranda, Juliane Fiorilli e Gabriela Bernardes, meus agradecimentos. Amizades que levo comigo desde o tempo da escola que supera qualquer distância e desencontros da “vida adulta”. Agradeço por a gente jamais ter soltado a mão de ninguém durante todo esse tempo. Obrigado sempre pelas conversas e incentivos a persistir e acreditar que essa caminhada iria valer a pena. Vocês são especiais para mim. Cada uma com seu jeito único que faz esse grupo se manter firme. Amo vocês.

Agradeço aos meus amigos. Thamires Carvalho, Thamyres Rollemberg, Matheus Tavares, Maíze Santos, Giovanna Gianelli, Thais Mendes, Ana Paula Nogueira, Olívia Oliveira, Melise Cardoso, Isabela Oyama e aos demais da UNIFESP. Agradeço por terem chegado na minha vida e ficado presente durante esses anos todos. Tudo o que vivemos foi de grande importância para meu crescimento. Obrigado por me ensinarem muito mais do que eu poderia ensinar a vocês. Agradeço ao apoio e amizade que resistiu a esses longos anos de muita mudança. Vocês são incríveis.

Agradeço a Universidade Federal de São Paulo e a todos os professores que me deram aula. Todos foram de grande importância para tudo isso estar acontecendo. Em especial, meu agradecimento de coração aos professores da Engenharia de Materiais que foi através deles nesses anos de faculdade que conheci esse universo dos materiais, desde as suas complexas organizações atômicas quanto aos processamentos que dão vida as formas mais diversas que vemos aplicadas em várias áreas. Agradeço por transmitirem todo o conhecimento possível durante as aulas com muita dedicação e profissionalismo. A educação transforma vidas, obrigado por transformar a minha.

A professora Mariana Motisuke, meus sinceros agradecimentos. Obrigado por ter confiado e acreditado em mim durante todo tempo que foi minha orientadora do TCC. Agradeço pela oportunidade, entrega de conhecimento, carinho, mensagem motivacional, atenção, paciência e orientação ao longo de cada mês de planejamento e execução desse trabalho. Você é uma pessoa incrível e de muita luz. Muito obrigado por tudo.

A professora Marina Oliveira de Souza Dias, deixo meu agradecimento por ter aceitado fazer parte da minha banca examinadora. Tenho um carinho e admiração pela profissional e pessoa que você é. Obrigado.

Agradeço a todos que passaram e/ou que permaneceram na minha vida durante esse tempo. Todos, de alguma forma, seja com mais ou menos intensidade, fizeram parte disso comigo e me ajudaram a tornar essa pessoa que sou hoje. Viva! Consegui.

RESUMO

O *robocasting* é uma técnica não-convencional de manufatura aditiva que possibilita a fabricação de peças com geometria complexa por meio da extrusão de uma pasta cerâmica depositando camada a camada utilizando modelagem 3D. Essa tecnologia garante precisão no controle da arquitetura interna dos poros e sua utilização está sendo explorada intensamente na engenharia tecidual, permitindo a fabricação de substitutos biológicos a base de fosfatos de cálcio para promover a regeneração óssea. Os *scaffolds*, ou estruturas-suporte, são matrizes de biomaterial que permitem o cultivo celular com a finalidade de reparar ou regenerar tecidos ósseos por meio de sua biocompatibilidade, bioreabsorção e ausência de toxicidade ao meio biológico. Utilizar a técnica de *robocasting* na fabricação de *scaffolds* é vantajoso pois essa técnica permite a manufatura da peça com maior precisão, possibilitando geometrias mais complexas e arquitetura de poros bem definida, obtendo-se então garantia e eficiência na aplicação clínica desse suporte. Neste trabalho foi realizado um levantamento bibliográfico sobre os parâmetros da pasta de fosfato de cálcio a ser utilizada na técnica de *robocasting* com o objetivo de produzir *scaffolds*, assim fazendo com que o processamento seja otimizado para que o produto final apresente bons resultados em aplicações futuras.

Palavras-chaves: Cimento ósseo, engenharia tecidual, fosfato de cálcio, manufatura aditiva, *scaffolds*, *robocasting*.

ABSTRACT

Robocasting is a non-conventional additive manufacturing technique that enables the manufacturing of parts with complex geometry by extruding a ceramic paste that is deposited layer by layer from a 3D modeling. This technology guarantees precision in the control of the internal architecture of the pores so its use is being explored intensely in tissue engineering, allowing the manufacture of biological substitutes based on calcium phosphates to promote bone regeneration. The scaffolds, or support structures, are biomaterial matrices that allow cell culture with the purpose of repairing or regenerating bone tissues due to their biocompatibility, bioreabsorption and absence of toxicity to the biological medium. Using the technique of robocasting in scaffolds manufacture is advantageous since this technique allows the development of a piece with greater precision, thus allowing more complex geometries and architecture of well-defined pores, obtaining then a guarantee of its efficiency in the clinical application of this support. In this work a bibliographic survey was made on the parameters of calcium phosphate paste to be used in robocasting technique with the objective of producing scaffolds, thus making the processing optimized to ensure good results for the end product in future applications.

Keywords: Bioceramics, tissue engineering, additive manufacture, scaffolds, robocasting.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – <i>Scaffolds</i> produzido por <i>robocasting</i> ,	18
Figura 2 – Esquema da aplicação do <i>scaffold</i>	19
Figura 3 – Diagrama esquemático da técnica <i>robocasting</i> mostrando deposição camada-por-camada da suspensão coloidal de cerâmica.....	23
Figura 4 – Peças com geometrias complexa feitas por manufatura aditiva.....	23
Figura 5 – Relação RLP, tamanho e forma de partícula e viscosidade.	26
Figura 6 – Avaliação da injetabilidade e da resistência mecânica do cimento puro sem incorporação de aditivos para três diferentes razões líquido/pó.....	27
Figura 7 – Sistema de empacotamento de partículas, sendo mono (A e E) e bi dispersas (B, C e D).....	28
Figura 8 – RLP em função do tempo de pega e da injetabilidade.	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Amostras do experimento com seus resultados.	26
Tabela 2 – Amostras do experimento e seus resultados.	31
Tabela 3 – Algumas propriedades dos cimentos de fosfato de cálcio que podem ser melhoradas pela incorporação de uma fase polimérica e pelos polímeros correspondentes.	32
Tabela 4 – Amostras do experimento e seus resultados.	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

α -TCP	[alfa]-Fosfato Tricálcico, α -Ca ₃ (PO ₄) ₂
β -TCP	[beta]-Fosfato Tricálcico, β -Ca ₃ (PO ₄) ₂
3D	Tridimensional
AM	Manufatura Aditiva
CAD	Desenho Assistido por Computador
CDHA	Hidroxiapatita Deficiente em Cálcio
CFC	Cimento de Fosfato de Cálcio
TC	Tempo de Coesão
DCPA	Fosfato Dicálcico Anidro
DCPD	Fosfato de Dicálcico Dihidratado
DCP	Fosfato Dicálcio
FCa	Fosfato de Cálcio
HA	Hidroxiapatita
HPMC	Alginato de Sódio Hidroxipropilmetilcelulose
MCPM	Fosfato de Monocálcico Monohidratado
OCP	Fosfato Octacálcico
PAA	Poli(ácido acrílico)
PEG	Polietilenoglicol
RC	<i>Robocasting</i>

RLP	Razão Líquido/Pó
Ti	Tempo Inicial de Pega
Tf	Tempo Final de Pega
TE	Engenharia Tecidual
TCP	Fosfato Tricálcico
TTCP	Fosfato Tetracálcico

SUMÁRIO

1	Introdução.....	15
2	Objetivos e justificativas.....	17
3	Revisão da Literatura	17
3.1	Engenharia Tecidual.....	17
3.2	<i>Scaffolds</i>	18
3.3	Cimentos de fosfato de cálcio	20
3.4	Manufatura Aditiva: <i>Robocasting</i>	21
4	Material e métodos	24
5	Resultados e Discussões	25
5.1	Injetabilidade	25
5.2	Tempo de pega	29
5.3	Aditivos poliméricos	31
6	Conclusão	34
7	Referências	35

1 Introdução

O tratamento de lesões em regiões ósseas vem sendo um grande desafio clínico para a medicina, pois a capacidade regenerativa do tecido ósseo é limitada devido à falta de modelos que favorecem a regeneração. Os casos clínicos passam por cirurgias grandes e invasivas que nem sempre melhoram a qualidade de vida do paciente. A utilização de auto enxerto ou enxertos autólogos como substitutos ósseos é uma das alternativas mais comuns para tratar um defeito ósseo; entretanto, cada caso tem sua limitação quanto a disponibilidade, morbidade do doador, entre outros fatores, que colaboram para a baixa eficácia desses tratamentos [1].

Diante disso, a engenharia tecidual trouxe diversas soluções clínicas com materiais osteocondutores, osteoindutores e osteogênicos. A aplicação da ciência biológica junto a métodos de engenharia é uma estratégia definida como engenharia tecidual que permite desenvolver novos substitutos biológicos para tecidos ósseos a fim de compreender o comportamento estrutural e funcional desses tecidos lesionados e potencializar a regeneração da região, trazendo benefícios para o procedimento clínico e recuperação do paciente [2-3].

Os *scaffolds*, ou arcabouços porosos, são estruturas temporárias compostas por biomateriais naturais ou sintéticos, biocompatíveis e bioreabsorvíveis que são fabricados de acordo com a anatomia do defeito ósseo para fomentar e promover a regeneração do tecido lesionado. Esse suporte tridimensional permite que células sejam cultivadas e se desenvolvam dando origem a um novo tecido [4-5]. Quando implantado em conjunto com células, essas irão crescer e avançar de acordo com a arquitetura interna de poros e, posteriormente, ocorrerá a sua bioreabsorção resultando, então, na regeneração do tecido lesionado [6]. A bioreabsorção dos *scaffolds* tem relação direta com o aspecto da superfície, propriedades físicas e também com a distribuição e interconectividade dos poros. Se a estrutura-suporte tiver alta porosidade, essa terá alta condição de fazer com que as células migrem por toda a região e vascularizem o implante, porém, o tamanho do poro deve ser controlado para permitir o crescimento tecidual e ainda manter a sua resistência mecânica [7-8].

Nesse contexto, os cimentos de fosfatos de cálcios (CFC) merecem destaque no reparo ou na regeneração óssea por terem composição química semelhante com a parte

mineral presente nos ossos, formarem pastas diretamente injetáveis e darem pega em temperaturas próximas à corpórea, descartando a necessidade de tratamentos térmicos para adquirirem resistência mecânica. Além disso, possuem elevada biocompatibilidade, bioatividade e são reabsorvíveis quando em contato com sistemas biológicos alavancando a sua possível aplicação na fabricação de *scaffolds* para a engenharia tecidual [9].

Atualmente, a manufatura aditiva (MA), ou também conhecida como impressão 3D, vem ganhando atenção devido à sua flexibilidade em processar produtos metálicos, poliméricos e cerâmicos. A fabricação ocorre por deposição camada a camada do material de acordo com um modelo 3D computadorizado, garantindo a possibilidade da produção de peças mais complexas, com maior nível de detalhe e personalizadas. A impressão 3D tem despertado cada vez mais o interesse e os investimentos de pesquisadores e do mercado de biomateriais, uma vez que permite a produção de implantes, *scaffolds* e biomodelos sob medida a partir de uma tomografia computadorizada do paciente [10].

Dentre as tecnologias de manufatura aditiva disponíveis para a produção de *scaffolds* de fosfatos de cálcio destaca-se o *robocasting*, que se baseia a extrusão de um filamento pastoso de um dado material. É uma técnica não-convencional de fabricação, mas que tem se tornado comum para produção de produtos à base de biocerâmicas, possibilitando o desenvolvimento de peças ortopédicas ou odontológicas tridimensionais e complexas para regeneração ou reparo ósseo. Essa técnica vem ganhando destaque devido à sua capacidade de proporcionar a realização da prototipagem estrutural complexa de peças porosas, isto é, sua metodologia traz mais eficiência para a produção por assegurar maior controle e precisão da forma, tamanho, geometria e arquitetura interna dos poros [11].

Existem muitos trabalhos na literatura que mostram a produção de *scaffolds* de fosfatos de cálcio por *robocasting* [12], mas poucos que consideram o estudo dos parâmetros do cimento de fosfato de cálcio para que o processo tenha resultado satisfatório, que é o objeto de estudo deste trabalho.

2 Objetivos e justificativas

A utilização do *robocasting* para a fabricação de *scaffolds* de cimento de fosfato de cálcio vem sendo bastante pesquisada por ser um procedimento não-convencional que proporciona maior precisão e controle de todo o processo e, ainda, garantir que o produto final tenha propriedades e estrutura mais eficientes, garantindo então sucesso em sua aplicação.

Para o desenvolvimento dessas estruturas-suporte a partir dessa técnica é primordial pesquisar e entender os principais parâmetros do cimento de fosfato de cálcio que será utilizado na extrusão tridimensional, pois tais fatores determinarão a qualidade e a precisão do processo de impressão bem como as propriedades finais do *scaffolds*.

Com isso, o principal objetivo desse trabalho será realizar um levantamento bibliográfico aprofundado e analisar de maneira crítica as relações dos parâmetros da pasta de cimentos de fosfato de cálcio que influenciam na produção de *scaffolds* utilizando a técnica de *robocasting*, assim prevendo resultados satisfatórios para futuras aplicações.

3 Revisão da Literatura

3.1 Engenharia Tecidual

Engenharia tecidual (TE), é um campo emergente da medicina regenerativa de grande potencial de desenvolvimento. É definida como a aplicação de conceitos e metodologias da engenharia e ciências biológicas para compreender as estruturas dos tecidos e com isso produzir novas tecnologias para substitutos biológicos com a finalidade de restaurar, manter ou melhorar as funções desses tecidos danificados ou doentes [13].

O crescente avanço na pesquisa e desenvolvimento de biomateriais fez com que a engenharia tecidual tomasse novas estratégias para aplicações de diversas alternativas de substitutos biológicos. Células são inseridas em suportes artificiais e biológicos chamados de *scaffolds* (estrutura-suporte ou arcabouços), que consistem em uma estrutura artificial que se comporta como meio para o desenvolvimento de células ósseas na formação de novos tecidos [14-15].

A dimensão, estrutura interna dos poros e o biomaterial são fatores críticos para que os *scaffolds* tenham sucesso em sua aplicação tanto *in vitro* quanto *in vivo*, pois as células

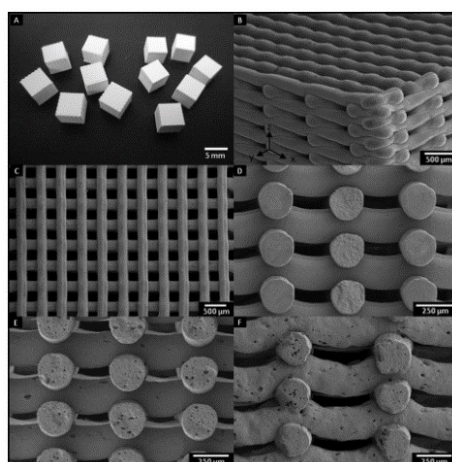
devem conseguir se desenvolver e expandir no interior desses arcabouços e assim proporcionar reações biológicas com o meio para que produza o novo tecido. Para que um biomaterial possa ser escolhido para produzir esses arcabouços estes devem permitir: i) a migração, a adesão e a proliferação celular; ii) a difusividade de nutrientes celulares e iii) a vascularização. Além disso, esses materiais devem ter função mecânica e biológica bem definidas para a aplicação para a qual foram projetados e, ainda, serem bioativos e bioreabsorvíveis [12].

3.2 *Scaffolds*

Scaffolds, ou estruturas-suporte tridimensionais (3D), foram desenvolvidos no campo da engenharia tecidual com a finalidade de promover a regeneração tecidual por meio da sua capacidade físico-química e biológica que permite o desenvolvimento celular, diferenciação osteogênica e também a vantajosa integração com o meio biológico [5,16]. É possível encontrar *scaffolds* comerciais, porém a pesquisa e desenvolvimento desse suporte vem crescendo muito nos últimos tempos devido às vantagens e ao sucesso nos testes *in vivo* ou *in vitro* [20].

São de fácil manuseio, utilizados para as mais variadas aplicações que irão determinar as suas dimensões e geometria. Na Fig. 1 é possível compreender melhor como é a estrutura de um scaffold [17, 18, 55].

Figura 1 – *Scaffolds* produzido por *robocasting*,



Fonte: [55].

Por fornecer esse suporte para que as células possam ser semeadas e organizadas ao longo do seu desenvolvimento, os *scaffolds* conseguem garantir suporte biomecânico para formação, deposição e organização da matriz extracelular, para que por fim o novo tecido possa se desenvolver. Com isso o *scaffold* vai sendo degradado, reabsorvido e metabolizado para que o órgão ou tecido venha a se restabelecer ou aprimorar a sua função, conforme esquematizado na Fig 2 [18].

Figura 2 – Esquema da aplicação do *scaffold*.



Fonte: [51]

Temos também que para produzir corretamente esses suportes, deve-se levar em consideração as seguintes variáveis de processo [19]:

- Requisitos biológicos: Biocompatível, não tóxico e bioreabsorvível. Essas são características que garantem o desenvolvimento das células e que a degradação e reabsorção dessa estrutura-suporte ocorra sem afetar o meio fisiológico, promovendo assim a regeneração ou reparo do tecido ósseo [19].

- Composição do biomaterial: Escolher corretamente qual biomaterial irá ser usado na produção do *scaffolds* é de grande relevância para se ter resultados satisfatórios [19].

3.3 Cimentos de fosfato de cálcio

As cerâmicas aplicadas na biomedicina são chamadas de biocerâmica. De origem natural ou sintética, a biocerâmica é uma classe de cerâmicas muito utilizada em implantes ortopédicos ou odontológicos por possuir a capacidade de promover regeneração e reparo de tecido ósseo devido às suas excelentes propriedades, sendo essas a biocompatibilidade, osteocondutividade, resistência à corrosão, baixa tenacidade à fratura, fragilidade, alta rigidez, entre outras [21].

O fosfato de cálcio é o principal constituinte inorgânico de tecidos biológicos como ossos e dentes [22]. Cerâmicas de fosfato de cálcio (FCa) vem sendo utilizadas como alternativa de enxerto ósseo, pois os FCa apresentam propriedades promissoras que são quimicamente semelhantes aos ossos, tais como: biocompatibilidade, bioatividade e osteocondutividade. Para regeneração óssea, é possível utilizar essa biocerâmica na forma de pó, microesfera, cimentos, pastas diretamente injetáveis ou em *scaffolds* [23].

Os cimentos de fosfato de cálcio (CFCs) são biocerâmicas a base de FCa formados a partir da mistura de um pó e um líquido formando uma pasta que dá pega em temperatura ambiente. Normalmente são utilizados em aplicações de preenchimento de defeitos ósseos, pois podem ser moldados e aplicados diretamente tendo um excelente contato osso-implante. Como todo fosfato de cálcio, apresentam boa osteointegração e osteocondução, suportando a adesão e proliferação de osteoblastos [24-25].

As formulações principais de CFC são compreendidas em dois grupos [24, 26]:

- CFC básico: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (hidroxiapatita, HA) ou $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$ (hidroxiapatita deficiente em cálcio, CDHA)
- CFC ácidos: $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (fosfato de dicálcio dihidratado, brushita DCPD)

A reação de pega de um CFC se dá pela dissolução do FCa e em seguida a precipitação de cristais que expandem e entrelaçam entre si fazendo com que se tenha rigidez mecânica, ocasionando o endurecimento do cimento; tais cristais podem ser de HA, CDHA ou DCPD. [26]. Nos CFCs básicos acontece transformação que gera cristais precipitados de HA e/ou

CDHA como fase resultante final, pois estes são formados, principalmente, em meio aquoso, levando então a uma composição de baixa cristalinidade. Essa fase final é idêntica quimicamente com a estrutura mineral encontrada nos ossos e dentes [29].

O que atrai atenção aos CFCs ácidos é a sua capacidade de reabsorver mais rapidamente do que os CFCs básicos *in vivo*, possibilitando uma rápida e potencial substituição do material pelo próprio corpo através dos fluídos corporais. Na formação desse tipo de CFC, o precipitado final é conhecido como brushita (DCPD), que é resultado do endurecimento, interação ácido-base, a um pH inferior a 4,2; logo, esse cimento é ácido por natureza [24]. O precipitado DCPD nesse cimento faz com que haja maior estabilidade biológica quando é aplicado *in vivo*, ocasionando uma alta taxa de biodegradação, representando uma queda na resistência mecânica após implantado no sistema [27].

Nessa formulação de cimento, deve-se acrescentar uma maior fase líquida para que possa ser manuseada e injetada em curto tempo em comparação ao CFC básico, o que resulta em algumas limitações em aplicações clínicas, entre elas, na confecção aplicação de suporte de carga [30].

Os *scaffolds* de CFC são relevantes por apresentarem semelhança composicional com o osso. Estudos mostram que o desenvolvimento do tecido ósseo em *scaffolds* de CFC ocorre nos macroporos desses suportes; no entanto, os microporos dessas estruturas auxiliam na melhoria do crescimento do novo tecido nos macroporos e também em disponibilizar espaços adicionais para que aconteça o desenvolvimento das células. Esse desenvolvimento nos microporos garante vantagens nas propriedades mecânicas e com isso estabiliza ainda mais o implante, melhorando a sua aplicação [31].

3.4 Manufatura Aditiva: *Robocasting*

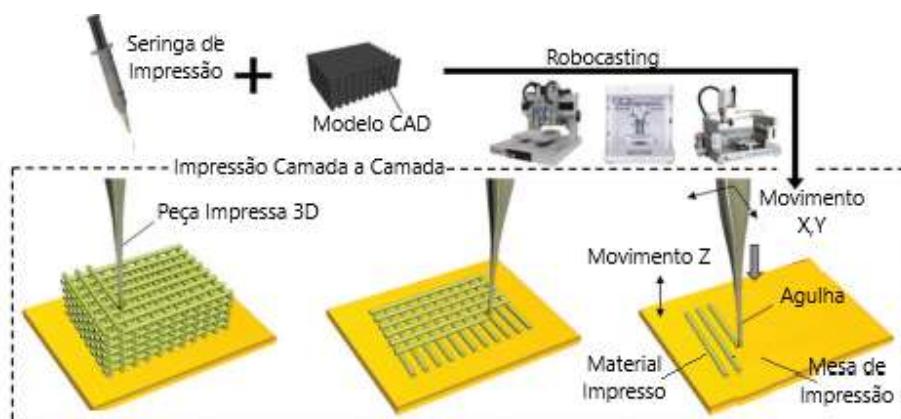
Manufatura aditiva (AM), é uma tecnologia de fabricação emergente que trouxe mudanças significativas para as indústrias e meio acadêmico nos últimos anos. As indústrias viram nessa tecnologia a oportunidade de acelerar os processos de desenvolvimento de seus produtos, com isso garantindo melhor controle de produção e também inovação na complexidade de suas peças. Atualmente é possível contar com diversas peças para uso em aplicações médicas sendo produzidas em grande escala utilizando essa tecnologia [32].

O desenvolvimento sustentável foi definido por Elkington, em 2013, como sendo “a busca simultânea de prosperidade econômica, qualidade e equidade social”. A produção sustentável está então relacionada com processos que não impactam negativamente o meio ambiente, mas que conservam energia, recursos naturais e que ainda seja economicamente rentável para a sociedade. Os pesquisadores afirmam que utilizar a AM acarreta diversas vantagens e que pode contribuir com a construção de uma sociedade mais sustentável no futuro, pois a AM, em relação aos outros tipos de processos, necessita de menos recursos para produção, o que diminui os custos operacionais para a empresa ou pesquisa que a utiliza e consequentemente os impactos ambientais [32].

Diante disso, as técnicas de AM abriram novos caminhos para a fabricação de peças cerâmicas geometricamente complexas, dificilmente atingidas por técnicas convencionais. *Robocasting* (RC) é um método de manufatura aditiva rápido e com custo benefício viável em relação aos outros e esse é considerado o mais adequado para produção de peças cerâmicas por garantir controle preciso durante todo o processo, promovendo uma construção interna de poros bem definida [33].

A deposição camada a camada da pasta cerâmica extrudada acontece por meio de um bocal fino que se movimenta de acordo com o modelo CAD (desenho assistido por computador) em 3D programado pelo usuário para a confecção da peça [34]. Conforme a impressão vai ocorrendo, o filamento da pasta extrudada colide na camada impressa e isso faz ocorrer a densificação do mesmo devido à diferença de estado das superfícies. O RC opera de acordo com a reologia do material para que a impressão aconteça, isto é, que ela consiga manter sua forma durante todo o processo de montagem da peça, ao contrário de outras técnicas que a deposição já ocorre com o material fundido. O processo é visto na Fig. 3 [35].

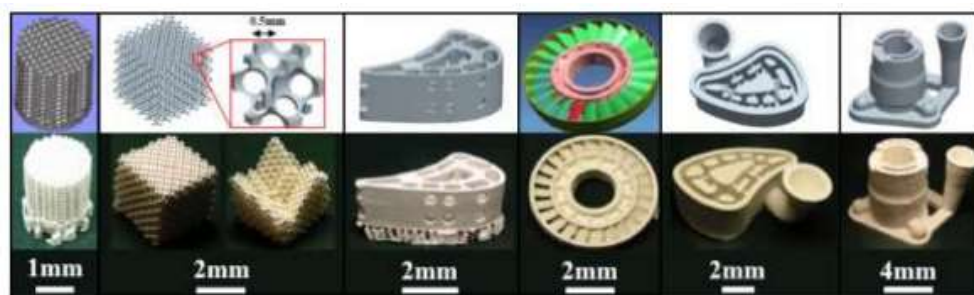
Figura 3 – Diagrama esquemático da técnica *robocasting* mostrando deposição camada-por-camada da suspensão coloidal de cerâmica.



Fonte: Adaptado de [52].

As vantagens encontradas ao se usar *robocasting* estão na qualidade da propriedade mecânica que o material confeccionado consegue, isto é, garante a fabricação de peças complexas e porosas, conforme visto na Fig. 4; e também por ser uma técnica flexível, pois consegue imprimir uma gama alta de materiais. Essa metodologia vem sendo utilizada e obteve sucesso para o desenvolvimento de itens biocerâmicos, e vem sendo cada vez mais foco da atenção de pesquisadores em todo mundo. Sendo possível a produção de diversas peças complexas e personalizadas, acaba sendo de grande vantagem utilizar *robocasting* para os produzir *scaffolds* justamente por conseguir um elevado acabamento externo e interno para essa estrutura-suporte, o que é de grande importância e influencia a aplicabilidade do mesmo [35, 36, 56].

Figura 4 – Peças com geometrias complexa feitas por manufatura aditiva.



Fonte: [57].

4 Material e métodos

O presente trabalho foi desenvolvido por meio de uma revisão da literatura de forma abrangente, e através da compilação dos dados e discussão do próprio autor para que outros pesquisadores consigam entender o conteúdo abordado.

A partir dessa revisão, foi possível estudar artigos científicos relevantes sobre o tema desse Trabalho de Conclusão de Curso, auxiliando na compreensão dos dados observados e elaboração do estudo do comportamentos e influências dos parâmetros para que pastas de cimento de fosfato de cálcio possam ser utilizadas para a produção de *scaffolds* por *robocasting*.

A realização desta revisão se baseou nas etapas a seguir:

1. Elaboração da pergunta de pesquisa;
2. Busca na literatura;
3. Fatores de exclusão de artigos;
4. Extração dos dados;
5. Avaliação da qualidade metodológica;
6. Síntese dos dados;
7. Redação e publicação dos resultados.

Durante a primeira etapa, as perguntas foram: “Quais os parâmetros do cimento de fosfato de cálcio que influenciam a impressão 3D?”, “Quais as variáveis desses parâmetros que influenciam no comportamento do mesmo?” e “Qual a relação das variáveis desses parâmetros com o produto final?”.

Da etapa 2 até a 4, foram utilizadas plataformas digitais de publicações científicas para buscar, selecionar e extrair todos os dados que julgamos ser interessantes e condizentes com o objetivo deste trabalho. Consequentemente, ao fazer essas etapas, já havia sendo avaliada a qualidade das publicações de interesse.

Por fim, a partir da etapa 6, toda a pesquisa realizada começou a ser discutida e sintetizada no presente trabalho.

5 Resultados e Discussões

A fabricação por *robocasting* de *scaffolds* com geometrias complexas para aplicação na engenharia tecidual óssea é um ramo que ainda tem muitos desafios técnicos; entretanto, os resultados mostram que quando otimizada essa abordagem trará soluções superiores a qualquer outra forma de produção. Quando se analisa os estudos focados no uso de pastas de cimentos de fosfato de cálcio, o desafio torna-se ainda maior, pois além de existirem várias formulações possíveis, diferentes parâmetros intrínsecos ao material que interferem diretamente nas metodologias de fabricação e nas propriedades finais do *scaffold* [50].

Dessa forma, nesse estudo foram discutidos os principais parâmetros e variáveis das pastas de cimentos de fosfato de cálcio que têm implicações diretas no processo de fabricação de *scaffolds* por *robocasting*. Parâmetros como injetabilidade e tempos de pega e de coesão foram correlacionados com outras variáveis como razão líquido-pó (RLP) e aditivos poliméricos. A seguir estão descritos os parâmetros e as variáveis que mais impactam no processo.

5.1 Injetabilidade

Injetabilidade é a capacidade do cimento em permanecer homogêneo (sem ter segregação de fases) durante todo o processo de injeção, independentemente da força exercida [37]. Após estudos teóricos e experimentais acerca da injetabilidade dos CFCs, Bohner e colaboradores [38] concluíram que a diminuição do tamanho das partículas, aumento da razão líquido-pó, uso de partículas esféricas, desaglomeradas, homogêneas e o aumento da viscosidade da fase líquida contribuem para uma melhor injetabilidade, esquematizado conforme Figura 5.

Figura 5 – Relação RLP, tamanho e forma de partícula e viscosidade.



Fonte: Elaboração própria.

Ao aumentar a razão líquido/pó ocorre uma melhor injetabilidade do cimento devido à diminuição da força de atrito partícula-partícula e entre as partículas com a parede da seringa ao decorrer da impressão do *scaffold*. Entretanto, ao alterar esse parâmetro, o tempo de pega do cimento e de coesão irão aumentar e, também, irá diminuir a resistência mecânica do produto final [39, 40].

Bigi e colaboradores [40] mostraram a relação direta entre RLP e o tempo de pega das pastas de cimento a partir da formulação de diferentes amostras a base de α -fosfato tricálcico e dihidrogeno fosfato de cálcio (α -TCP + DCPD), representados na Tabela 1. A amostra com maior RLP (C2) obteve menor tempo de pega e maior porosidade aparente, logo, a resistência mecânica dessa formulação foi inferior em relação a C1, sendo os valores 2,5 e 2,8MPa, promovendo então uma deficiência em aplicabilidade do produto final.

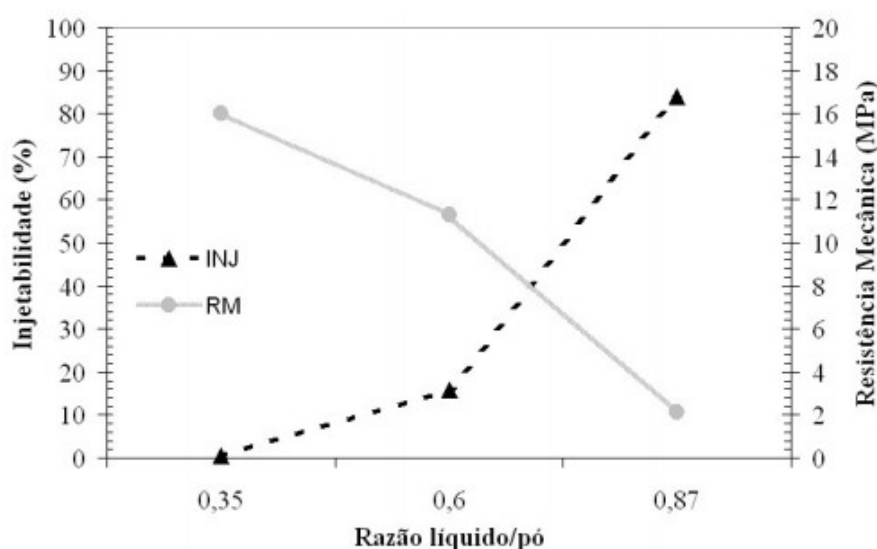
Tabela 1 – Amostras do experimento com seus resultados.

Amostras (α -TCP + DCPD)	RLP (mL/g)	Tempo inicial de pega (min)	Tempo final de pega (min)	Resistência Mecânica (MPa)
C1	0,3	5	14	2,8
C2	0,4	5	10	2,5

Fonte: Adaptado de [40].

Com base em outro estudo [41], é possível analisar graficamente a relação diretamente proporcional entre RLP e injetabilidade e a relação inversamente proporcional entre RLP e resistência mecânica, conforme visto na Fig. 6. Para obter sucesso na produção de *scaffolds* por *robocasting*, o CFC deve apresentar alto índice de injetabilidade para que todo o material flua durante a impressão sem gerar defeito e ainda ter o tempo inicial de pega longo o suficiente para a impressão acontecer, para em seguida começar a dar pega para não comprometer a estrutura final do produto; em contrapartida, ao se elevar a RLP a resistência mecânica diminui significativamente. Dessa forma, pode-se pensar na adição de aditivos poliméricos (gelatina, PAA, poliésteres, entre outros [46]) para contrabalancear a perda de resistência mecânica.

Figura 6 – Avaliação da injetabilidade e da resistência mecânica do cimento puro sem incorporação de aditivos para três diferentes razões líquido/pó.

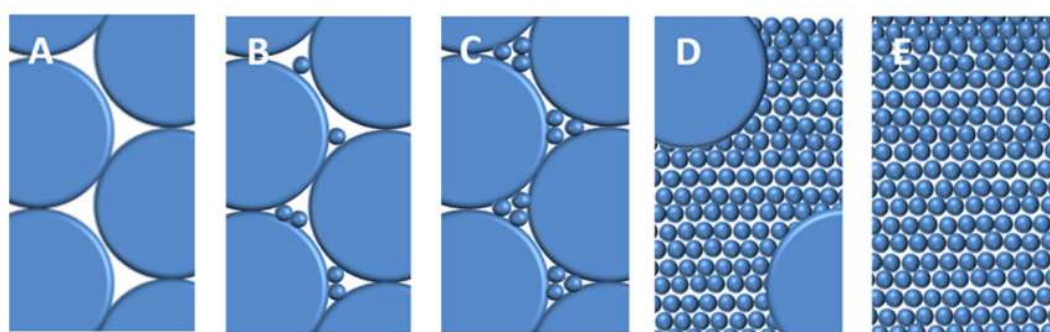


Fonte: Adaptado de [41].

A distribuição de tamanho de partículas também tem grande influência na impressão 3D, isto é, em um sistema de distribuição de partículas monodispersas (Fig. 7A e7), para aumentar o empacotamento, adiciona-se partículas finas com o objetivo de preencher os vazios (Fig. 7B e 7C), com isso reduzirá a permeabilidade do pó e aumentará a injetabilidade no processo de *robocasting*. Porém, caso o sistema apresente uma elevada quantidade de

partículas finas, não será possível que partículas grossas criem uma conexão (rede), conforme visto na Fig. 7D, e com isso ocorrerão problemas de qualidade e no processo de impressão [26].

Figura 7 – Sistema de empacotamento de partículas, sendo mono (A e E) e bi dispersas (B, C e D).



Fonte: [26].

Portanto, após a mistura da fase sólida e líquida, quanto mais ampla for a distribuição de partículas, com a presença de partículas pequenas entre partículas grandes (Fig. 7C), a injetabilidade ganha desempenho na impressão. Quanto mais próxima a forma da partícula for da esférica, da melhor será a movimentação da partícula quando uma carga de compressão for realizada sobre o sistema, resultando em uma tendência de fluxo de partícula uniforme, que consequentemente influenciará positivamente no processo de *robocasting* pois facilitará o escoamento das partículas, garantido pelo melhor empacotamento e baixa resistência ao cisalhamento durante a impressão da pasta para fora do container [26, 42].

O tempo de coesão do material é um parâmetro que também influencia na injetabilidade do cimento e consequentemente na impressão do *scaffolds* por *robocasting*. A coesão é a capacidade do material em manter sua integridade ao ser aplicado em ambiente aquoso sem se desintegrar [37], que está diretamente relacionada com a razão líquido/pó e tamanho de partícula [27].

Para que o *robocasting* tenha resultados satisfatórios, sabe-se que deve ter uma alta injetabilidade que será alcançada elevando a RLP, promovendo então o aumento no tempo de coesão que irá trazer desvantagens no momento da impressão, pois se o tempo para atingir a coesão do material for alto, é comprometida toda a estabilidade na peça. Assim, é

prejudicada a principal característica e vantagem de se usar a impressão 3D, que corresponde à deposição camada a camada do material; então, se o tempo de coesão for elevado, as camadas não conseguem ficar suficientemente aderidas umas nas outras e o resultado disso é o colapso de toda a estrutura impressa, inviabilizando o produto final. É importante equilibrar a necessidade em se ter alta injetabilidade com o teor de sólidos na formulação, e para isso podem ser usados aditivos associados à fase sólida que irão promover o ajuste na fase sólida e também melhorias nas propriedades do cimento [53].

5.2 Tempo de pega

O tempo de pega é um fator importante de todas as formulações de CFC para ser estudado, pois corresponde ao tempo de endurecimento que a pasta de cimento vai possuir e com isso dando a possibilidade de prever o limite de tempo para sua aplicação, seja ela em aplicação cirúrgica ou, no caso deste estudo, em impressão 3D de *scaffolds*. Considera-se ideal o tempo de pega ser lento o suficiente para que se tenha tempo de preparar a pasta, colocá-la no compartimento da impressora e seguir com o processo de impressão [27], entretanto, o valor ideal varia de acordo com a formulação do CFC que está sendo utilizada.

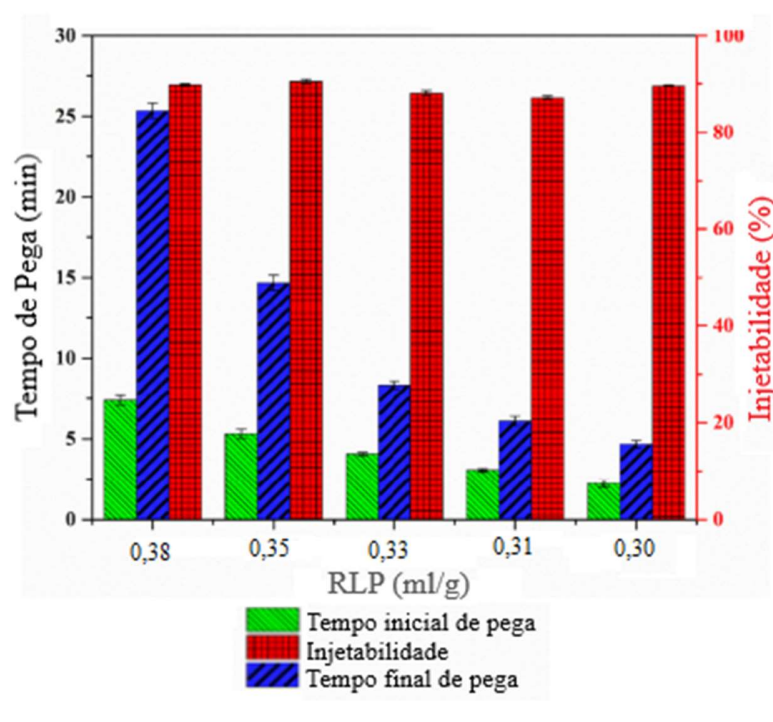
O tempo inicial de pega (T_i) considera o tempo desde o preparo do cimento e sua aplicação/manipulação; e o tempo final de pega (T_f) ocorre no momento em que o cimento foi aplicado e já está parcialmente endurecido. Entre o tempo inicial e final, o cimento não pode sofrer nenhum tipo de carga ou deformação, visto que isso induz a defeitos estruturais [30]. As variáveis que influenciam na cinética da reação de pega do CFC são: tamanho de partícula, cristalinidade, aditivos em composições líquidas e sólidas e razão líquido/pó. [28]

Tariq e colaboradores [43] mediram os valores do tempo de pega e da injetabilidade do DCP conforme a variação de RLP, como representado na Figura 8. Acontece a diminuição do tempo de pega inicial e final do CFC de acordo com a baixa razão líquido/pó e registraram que para essa formulação com RLP de 0,30 mL/g o tempo de pega inicial e final ficou em 2,2 e 4,6 min respectivamente, sendo que quando a RLP da mesma formulação de CFC passa para 0,38 mL/g o tempo inicial e final de pega fica em torno de 7,4 e 25,3 min, respectivamente.

A partir disso, comprova-se experimentalmente o que a literatura propõe, a variável RLP tem influência direta no tempo de pega e consequentemente na técnica de *robocasting*.

É de grande importância trabalhar com uma elevada RLP no *robocasting* com o objetivo de produzir *scaffolds* para que além do CFC ter boa fluidez na impressão, ele ainda ganhe tempo suficiente para a impressão ocorrer sem que resulte em defeitos estruturais na peça final a partir de um tempo de pega estreito ou limitado.

Figura 8 – RLP em função do tempo de pega e da injetabilidade.



Fonte: Adaptado de [43].

Nesse caso, ao utilizar CFC para produzir *scaffolds* por *robocasting* é importante levar em consideração que o critério da reação de pega para aplicação clínica não se assume nessas condições de processamento proposta neste trabalho, pois para a impressão 3D do *scaffold* a cinética da reação de pega deve estar com o seu tempo inicial de pega superior ao tempo de impressão da peça para que haja tempo suficiente para a deposição camada a camada acontecer, e então a peça começar a dar pega para que se evitem defeitos estruturais no *scaffold* que são gerados a partir de qualquer esforço que o CFC sofre após o início do Ti. Assim, o uso de um aditivo polimérico como a gelatina irá proporcionar o aumento na viscosidade e garantir o tempo a mais para o material dar pega após a impressão [54].

Bohner [44] diz que o CFC ácido (que resulta na formação da fase brushita) tem os intervalos do tempo de pega bem estreitos para a preparação do CFC, e consequentemente endurece mais rápido em comparação com a formulação básica de CFC; logo, propôs que deve ser levado em consideração no momento da preparação dos CFC ácidos o aumento, com o uso de aditivos, do tempo de pega e para os cimentos básicos em acelerar, também com uso de aditivos, a cinética da reação de pega para garantir que ambos os tipos de CFC consigam ser trabalhados e impressos por *robocasting*, o que depende do cimento começar a ganhar pega após a formação de toda a estrutura-suporte para que a mesma não seja comprometida e também não haja entupimento de bico ou perda de material por uma pega rápida ou lenta.

Montufar e colaboradores [45] analisaram a relação da reação de pega na injetabilidade das pastas de TCP e a influência do tamanho da partícula do pó que altera diretamente a injetabilidade do cimento, no qual ao diminuir o tamanho de partículas faz com que aumente a área superficial de contato entre as partículas e isso melhora o desempenho de interação com a fase líquida, assim acelerando a cinética da reação e obtendo resultados elevados de injetabilidade do cimento, conforme a Tabela 2.

Tabela 2 – Amostras do experimento e seus resultados.

Amostra de TCP	Tamanho da partícula	RLP (mL/g)	Tempo inicial de pega (min)	Tempo final de pega (min)	Injetabilidade (%)
α	Fina	0,35	15 ± 4	23 ± 4	60,5 ± 0,8
		0,45	35 ± 2	55 ± 2	96,2 ± 0,4
	Grossa	0,35	15 ± 3	27 ± 4	48,5 ± 3,2
		0,45	37 ± 4	88 ± 4	91,6 ± 3,1

Fonte: Adaptado de [45].

5.3 Aditivos poliméricos

A utilização de aditivos poliméricos vem sendo explorada na produção de *scaffolds* de CFC na técnica de *robocasting* por conseguir manipular e modificar as limitações

presentes na formação desses cimentos. Cada polímero contribui para melhorar algum tipo de propriedade, por exemplo, coesão, injetabilidade, propriedades mecânicas, entre outras. Na Tabela 3 estão os aditivos mais usados para aplicações na formulação do CFC e esses divididos por polímero associado à fase líquida ou sólida. [46]

Tabela 3 – Algumas propriedades dos cimentos de fosfato de cálcio que podem ser melhoradas pela incorporação de uma fase polimérica e pelos polímeros correspondentes.

Propriedade melhorada do CFC	Polímero associado a fase líquida	Polímero associado a fase sólida
Tempo de Pega	Alginato Quitina PEG	-
Coesão	Quitosana Alginato PEG	-
Injetabilidade	Ácido hialurônico Celulose	-
Porosidade	Albúmen	Gelatina Poliésteres
Propriedades Mecânicas	Gelatina Poliésteres PAA -	Quitosana Poliésteres -
Degradação a longo prazo	-	Gelatina Quitosana Poliésteres
Sistema de eluição de medicamentos	Quitosana Poliésteres PAA	Gelatina Poliésteres -
Biológicas	Gelatina	Alginato

	Colágeno	Poliésteres
--	----------	-------------

Fonte: Adaptado de [46].

A adição de aditivos biopoliméricos em pequena quantidade na fase sólida ou líquida dos cimentos, como o alginato de sódio, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), ácido hialurônico ou quitosana tem demonstrado benefícios na coesão; entretanto, mesmo melhorando a coesão, em alguns casos podem comprometer a reação de pega e as propriedades mecânicas [26]. Perez e colaboradores [46] incrementaram quantidades de até 10%p de HPMC na formulação de cimentos de TTCP-DCPA e α -TCP, e perceberam que não houve diminuição significativa na resistência à tração dos CFCs; entretanto, quando a quantidade foi aumentada até 20% a resistência mecânica diminui notavelmente. Os pesquisadores observaram também que a cinética de reação da pega dos cimentos foi prejudicada por retardar a formação de hidroxiapatita e consequentemente não obteve sucesso esperado na injetabilidade do material, mas por outro lado houve ganho significativo na coesão da pasta.

Os aditivos poliméricos podem acelerar ou retardar o tempo de pega dos CFCs. Quando retarda o tempo de pega da pasta foi porque ocorreu um aumento no tempo para que a dissolução das fases anidras presentes no cimento acontecesse, assim impedindo o início da saturação química do processo. Aceleração do tempo de pega acontece quando se modifica a precipitação dos hidratos, ou seja, reduzindo o tempo da nucleação, garantindo então que a precipitação ocorra logo após a saturação química ser alcançada [47]. Bohner e colaboradores [38] mostraram que adicionar aditivos poliméricos viscosos como goma xantana ou PAA na fase líquida na formulação do CFC, faz com que melhore diretamente a injetabilidade da pasta. Quando se incrementa um polímero, este irá promover uma queda na interação das partículas precursoras de FCa, fazendo com aumente a RLP, permitindo então uma melhor injetabilidade. Porém, é importante avaliar se não foram prejudicadas as condições de tempo de pega da pasta para não comprometer a impressão dos *scaffolds* por *robocasting*.

Utilizar aditivos que diminuem a quantidade de fase líquida, como ácido cítrico, Na₂HPO₄, defloculante e hidrogéis, para a preparação do cimento faz com que, consequentemente, diminua a razão líquido/pó. A dispersão causada nas partículas do

cimento irá reduzir a viscosidade, promovendo então a aceleração da reação de pega e melhorando a resistência mecânica. [48]

Bohner e colaboradores [49] avaliaram experimentalmente utilizando formulações distintas de CFC que o impacto de se reduzir o tamanho das partículas da formulação do cimento de fosfato de cálcio e também a quantidade de fase líquida na mistura com a adição de aditivo. Conforme mostrado na Tabela 4, a adição de 0,1 mol de solução de citrato (aditivo) na formulação fez com que a RLP do β -TCP passasse de 0,4 mL/g para 0,265 mL/g respectivamente, resultando no aumento da coesão da pasta e garantindo que o material não escoasse para fora do recipiente durante o processo de injeção. Considerando a produção de *scaffolds* utilizando *robocasting*, essa observação feita por Bohner é importante, pois garante que não aconteça perda de material no processo durante o processo de impressão.

Tabela 4 – Amostras do experimento e seus resultados.

Amostras	RLP (mL/g) antes do aditivo	Aditivo Solução de Citrato (mol)	RLP (mL/g) depois do aditivo
β-TCP	0,4	0,1	0,265

Fonte: Adaptado de [49].

6 Conclusão

A vantagem principal do *robocasting* é em ter a liberdade de produzir peças complexas através da deposição camada por camada a partir de desenho assistido por computador (CAD) que, conseqüentemente, a produção de *scaffolds* de arquitetura de poros internos definidos a partir do cimento de fosfato de cálcio consegue tirar benefícios para sua aplicação e função biológica de interesse (regeneração óssea).

A partir desse estudo dos parâmetros, conclui-se que:

- Ao aumentar a RLP, colocando mais fase líquida do que sólida ou até mesmo aditivo polimérico em fase líquida, teremos uma melhor injetabilidade do material na impressão por *robocasting*, porém a coesão da pasta e o tempo de

pega serão prejudicados; consequentemente a resistência mecânica do *scaffolds* será baixa devido ao aumento da porosidade. O CFC “ideal” para produzir *scaffold* por *robocasting* varia conforme a necessidade, tipo de formulação de CFC, geometria externa e interna do produto final, e outras variáveis; logo, é importante saber equilibrar os parâmetros da pasta de CFC para que se tenha o necessário para o devido processo;

- É essencial conhecer a característica da formulação do cimento de fosfato de cálcio que está sendo utilizado, tais como sua injetabilidade para se ter uma impressão de alta qualidade sem perda de material; o tempo de pega adequado para evitar perda de material e defeitos, mas também rápido o suficiente para impedir o atraso da operação; o tempo de coesão para conseguir manter as camadas impressas bem aderidas umas nas outras ao longo da impressão para que não haja colapso na estrutura produzida, nesse caso no *scaffolds*;
- A utilização de aditivo polimérico pode trazer vantagens e desvantagens para o processo. Atualmente, adicionar algum aditivo polimérico é uma solução para trazer benefícios ao CFC e superar alguns obstáculos; porém, deve-se tomar atenção para a escolha e se basear em outros estudos para compreender se a aplicabilidade final do produto (*scaffolds*) ainda será atendida, já que o aditivo pode mudar as propriedades finais do produto ou até mesmo acelerar ou retardar todo o processo de impressão.

7 Referências

- [1] Roffi, A., Di Matteo, B., Krishnakumar, G. S., Kon, E., & Filardo, G. Platelet-rich plasma for the treatment of bone defects: from pre-clinical rational to evidence in the clinical practice. A systematic review. *International Orthopaedics*, 41(2), 221–237; 2016.
- [2] Lanza, R. P.; Langer, R.; Vacanti, J. P. *Principles of Tissue Engineering*. third. ed. San Diego: Academic Press, 2007.
- [3] Udhayakumar, S., Shankar, K. G., Sowndarya, S., Venkatesh, S., Muralidharan, C., & Rose, C. l-Arginine intercedes bio-crosslinking of a collagen–chitosan 3D-hybrid scaffold for tissue engineering and regeneration: in silico, in vitro, and in vivo studies. *RSC Advances*, 7(40), 25070–25088; 2017.

- [4] Krishnakumar, G. S., Sampath, S., Muthusamy, S., & John, M. A. Importance of crosslinking strategies in designing smart biomaterials for bone tissue engineering: A systematic review. *Materials Science and Engineering: C*, 2018.
- [5] Seok, J. M., Oh, S. H., Lee, S. J., Lee, J. H., Kim, W. D., Park, S.-H., ... Park, S. A. Fabrication and characterization of 3D scaffolds made from blends of sodium alginate and poly (vinyl alcohol). *Materials Today Communications*, 2018.
- [6] Sabir M. I.; Xu, X.; Li, L. A review on biodegradable polymeric materials for bone tissue engineering applications. *J. Mater Sci.*, v. 44, p. 5713-5724, 2009.
- [7] Maia, M. et al. Reconstrução da estrutura facial por biomateriais: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, v. 25, n. 3, p. 566 - 572, 2010.
- [8] Cheung, H.-Y. et al. A critical review on polymer-based bio-engineered materials for scaffold development. *Composites: Part B*, v. 38, p. 291 - 300, 2007
- [9] Tahmasebi Birgani, Z., Malhotra, A., Yang, L., Harink, B., & Habibovic, P. 1.19 Calcium Phosphate Ceramics With Inorganic Additives. *Comprehensive Biomaterials II*, 406–427; 2017.
- [10] Galante, R., Figueiredo-Pina, C. G., & Serro, A. P. Additive manufacturing of ceramics for dental applications: A review. *Dental Materials*, 2019.
- [11] Bartolo, P. J. S., Almeida, H., Laoui, T. Rapid prototyping and manufacturing for tissue engineering scaffolds. *International Journal of Computer Applications in Technology*, 36 (1), 1–9, 2009.
- [12] Madrid, A. P. M., Vrech, S. M., Sanchez, M. A., & Rodriguez, A. P. Advances in additive manufacturing for bone tissue engineering scaffolds. *Materials Science and Engineering: C*, 2019.
- [13] Ahsan, S. M., Thomas, M., Reddy, K. K., Sooraparaju, S. G., Asthana, A., & Bhatnagar, I. Chitosan as biomaterial in drug delivery and tissue engineering. *International Journal of Biological Macromolecules*, 110, 97–109, 2018.
- [14] Ahmed, S., Annu, Ali, A., & Sheikh, J. A review on chitosan centred scaffolds and their applications in tissue engineering. *International Journal of Biological Macromolecules*, 116, 849–862, 2018.

- [15] Ben-Arfa, B. A. E., Neto, A. S., Palam , I. E., Miranda Salvado, I. M., Pullar, R. C., & Ferreira, J. M. F. Robocasting of ceramic glass scaffolds: Sol–gel glass, new horizons. *Journal of the European Ceramic Society*, 2018.
- [16] Minseong Kim¹ , YoungEun Choe¹ , GeunHyung Kim. Injectable hierarchical micro/nanofibrous collagen-based scaffolds, 2019.
- [17] Hutmacher D. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials*, v 21, 2000.
- [18] Braghirolli, Daikelly Iglesias. Produção de scaffolds contendo   lulas-tronco para uso na engenharia de tecidos através da associação das técnicas de electrospinning e bio-electrospraying. 2012. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.
- [19] Roseti, L., Parisi, V., Petretta, M., Cavallo, C., Desando, G., Bartolotti, I., & Grigolo, B. Scaffolds for Bone Tissue Engineering: State of the art and new perspectives. *Materials Science and Engineering: C*, 78, 1246–1262, 2017.
- [20] Koel Chaudhury vishu Kumar Jayaprakash Kandasamy Sourav RoyChoudhury, Regenerative nanomedicine: current perspectives and future directions, *International Journal of Nanomedicine* 2014;9 4153–4167.
- [21] Ceramic biomaterials for tissue engineering e Tanzi, M. C., Far , S., & Candiani, G. Biomaterials and Applications. *Foundations of Biomaterials Engineering*, 199–287, 2019.
- [22] Salama, A. Cellulose/calcium phosphate hybrids: New materials for biomedical and environmental applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019.
- [23] Li, B., Liu, Z., Yang, J., Yi, Z., Xiao, W., Liu, X., ... Liao, X. Preparation of bioactive β -tricalcium phosphate microspheres as bone graft substitute materials. *Materials Science and Engineering: C*, 70, 1200–1205, 2017.
- [24] Luo, J., Engqvist, H., & Persson, C. A ready-to-use acidic, brushite-forming calcium phosphate cement. *Acta Biomaterialia*. 2018.
- [25] Dorozhkin, S. V. Bioceramics of calcium orthophosphates. *Biomaterials*, 31(7), 1465–1485. 2010.
- [26] O’Neill, R., McCarthy, H. O., Montufar, E. B., Ginebra, M.-P., Wilson, D. I., Lennon, A., & Dunne, N. Critical review: Injectability of calcium phosphate pastes and cements. *Acta Biomaterialia*, 50, 1–19. 2017.

- [27] Kucko, N. W., Herber, R.-P., Leeuwenburgh, S. C. G., & Jansen, J. A. Calcium Phosphate Bioceramics and Cements. *Principles of Regenerative Medicine*, 591–611. 2019.
- [28] Dorozhkin SV. Calcium orthophosphates: applications in nature, biology, and medicine. CRC Press; 2012.
- [29] Dorozhkin SV. Self-setting calcium orthophosphate formulations. *J Funct Biomater*; 4 (4):209 e 311. 2013.
- [30] Dorozhkin, S. V. Calcium orthophosphate cements for biomedical application. *Journal of Materials Science*, 43(9), 3028–3057. 2008.
- [31]. Rustom, L. E., Poellmann, M. J., & Johnson, A. J. W. Mineralization in Micropores of Calcium Phosphate Scaffolds. *Acta Biomaterialia*, 2018.
- [32]. Mojtaba Khorram Niaki, S. Ali Torabi, Fabio Nonino, Why Manufacturers Adopt Additive Manufacturing Technologies: The Role of Sustainability, *Journal of Cleaner Production*, 2019.
- [33]. Zhangwei Chen* , Ziyong Li, Junjie Li, Chengbo Liu, Changshi Lao* , Yuelong Fu, Changyong Liu, Yang Li, Pei Wang, Yi He. 3D printing of ceramics: A review, 2019.
- [34]. Eqtesadi, S., Motealleh, A., Perera, F. H., Miranda, P., Pajares, A., Wendelbo, R. ... Ortiz, A. L. Fabricating geometrically-complex B 4 C ceramic components by robocasting and pressureless spark plasma sintering. *Scripta Materialia*, 145, 14–18, 2018.
- [35]. Feilden, E., Blanca, E. G.-T., Giuliani, F., Saiz, E., & Vandeperre, L. Robocasting of structural ceramic parts with hydrogel inks. *Journal of the European Ceramic Society*, 36(10), 2016.
- [36]. Martínez-Vázquez, F. J., Pajares, A., & Miranda, P. A simple graphite-based support material for robocasting of ceramic parts. *Journal of the European Ceramic Society*, 38(4), 2247–2250, 2018.
- [37] Zhang, J., Liu, W., Schnitzler, V., Tancret, F., & Bouler, J.-M. Calcium phosphate cements for bone substitution: Chemistry, handling and mechanical properties. *Acta Biomaterialia*, 10(3), 1035–1049. 2014.
- [38] Bohner, M., & Baroud, G. Injectability of calcium phosphate pastes. *Biomaterials*, 26(13), 1553–1563. 2005.

- [39] Nezafati, N., Farokhi, M., Heydari, M., Hesarak, S., & Nasab, N. A. In vitro bioactivity and cytocompatibility of an injectable calcium phosphate cement/silanated gelatin microsphere composite bone cement. *Composites Part B: Engineering*, 107146. 2019.
- [40] Bigi A, Bracci B, Panzavolta S. Effect of added gelatin on the properties of calcium phosphate cement. *Biomaterials*, 25(14). 2004.
- [41] Alves, H. L. R., Santos, L. A. dos, & Bergmann, C. P. Influência de aditivos na injetabilidade de cimento ósseo de fosfato tricálcico. *Matéria (Rio de Janeiro)*, 11(3), 324–331. (2006).
- [42] Chen ZC, Ikeda K, Murakami T, Takeda T. Effect of particle packing on extrusion behavior of pastes. *J Mater Sci*, 5:5301. 2000.
- [43] Tariq, U., Hussain, R., Tufail, K., Haider, Z., Tariq, R., & Ali, J. Injectable dicalcium phosphate bone cement using biphasic calcium phosphate extracted from lamb bone. *Materials Science and Engineering: C*, 109863. 2019.
- [44] Bohner M. Reactivity of calcium phosphate cements. *J Mater Chem.*;3980–6. 2007.
- [45] Montufar, E. B., Maazouz, Y., & Ginebra, M. P. Relevance of the setting reaction to the injectability of tricalcium phosphate pastes. *Acta Biomaterialia*, 9(4), 6188–6198. 2013.
- [46] Perez, R. A., Kim, H.-W., & Ginebra, M.-P. Polymeric additives to enhance the functional properties of calcium phosphate cements. *Journal of Tissue Engineering*, 3(1), 204173141243955. 2012.
- [47] Garcia, J.R.; de Oliveira, I.R., Pandolfelli, V.C. Processo de hidratação e os mecanismos de atuação dos aditivos aceleradores e retardadores de pega do cimento de aluminato de cálcio. *Cerâmica*, v. 53, p 42-56, 2007.
- [48] Fernandes, J.M. Síntese e Caracterização de Cimento de α -fosfato Tricálcico Reforçado com Hidrogel de Alginato de Sódio e PVA para Aplicação Médico Odontológica. 213. 166p. Tese (Mestre em Engenharia) - Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Rio Grande do Sul. 2013.
- [49] Bohner M, Doebelin N, Baroud G. Theoretical and experimental approach to test the cohesion of calcium phosphate pastes. *Eur Cell Mater*; 12(1473e2262):26e35. 2006
- [50] Akkineni, A. R., Luo, Y., Schumacher, M., Nies, B., Lode, A., & Gelinsky, M. 3D plotting of growth factor loaded calcium phosphate cement scaffolds. *Acta Biomaterialia*, 27, 264–274. 2015.

- [51] Martins, J. P., Ferreira, M. P. A., Ezazi, N. Z., Hirvonen, J. T., Santos, H. A., Thirvikraman, G., ... Bertassoni, L. E. 3D printing: prospects and challenges. *Nanotechnologies in Preventive and Regenerative Medicine*, 299–379. 2018.
- [52] Peng, E., Zhang, D., & Ding, J. Ceramic Robocasting: Recent Achievements, Potential, and Future Developments. *Advanced Materials*, 1802404. 2018.
- [53] Miranda, P., Saiz, E., Gryn, K., & Tomsia, A. P. Sintering and robocasting of β -tricalcium phosphate scaffolds for orthopaedic applications. *Acta Biomaterialia*, 2(4), 457–466. 2006.
- [54] Maazouz, Y., Montufar, E. B., Guillem-Marti, J., Fleps, I., Öhman, C., Persson, C., & Ginebra, M. P. Robocasting of biomimetic hydroxyapatite scaffolds using self-setting inks. *J. Mater. Chem. B*, 2(33), 5378–5386. 2014.
- [55] Houmard, M., Fu, Q., Genet, M., Saiz, E., & Tomsia, A. P. On the structural, mechanical, and biodegradation properties of HA/ β -TCP robocast scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 101(7), 1233–1242. 2013.
- [56] Lewis, J. A. Direct Ink Writing of 3D Functional Materials. *Advanced Functional Materials*, 16(17), 2193–2204. 2006.
- [57] Chen, Z., Li, Z., Li, J., Liu, C., Liu, C., Li, Y., ... Yuelong, F. 3D printing of ceramics: A review. *Journal of the European Ceramic Society*. 2018.